

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 8 月 2 日 (02.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/55121 A1

(51) 国際特許分類: C07D 243/24, 267/14, 413/12, 401/12, 403/12, 417/12, 491/052, 471/04, A61K 31/553, 31/5513, A61P 43/00, 29/00, 19/02, 13/12, 1/04, 37/06, 25/00, 11/06, 37/08, 9/10, 3/10, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00521

(22) 国際出願日: 2001 年 1 月 26 日 (26.01.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-20358 2000 年 1 月 28 日 (28.01.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池上 悟 (IKEGAMI, Satoru) [JP/JP]. 井口 潔 (INO-UCHI, Kiyoshi) [JP/JP]. 福井英人 (FUKUI, Hideto)

[JP/JP]. 岡田雄治 (SUMITA, Yuji) [JP/JP]. 丸山達哉 (MARUYAMA, Tatsuya) [JP/JP]; 〒607-8042 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地 科研製薬株式会社 総合研究所内 Kyoto (JP). 穂貫 充 (WATANUKI, Mitsuru) [JP/JP]; 〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 科研製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 釜田淳爾, 外 (KAMATA, Junji et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

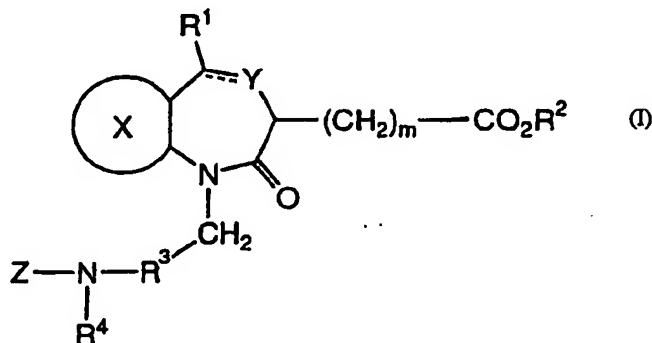
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続案有]

(54) Title: AZEPINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アゼピン誘導体



(57) Abstract: Azepine derivatives of the general formula (I) or salts thereof, and drugs containing the derivatives or the salts as the active ingredient. In said Formula, R<sup>1</sup> is hydrogen, alkyl, aryl, or the like; R<sup>2</sup> is hydrogen or a carboxyl-protecting group; R<sup>3</sup> is alkylene, a divalent aromatic hydrocarbon group, or the like; R<sup>4</sup> is hydrogen, alkyl, or the like; X is an aromatic carbocycle or a heterocycle; m is an integer of 1 to 3; Y is nitrogen, oxygen, or the like; and Z is a group of the general formula (II): R<sup>5</sup> - R<sup>7</sup> - A<sup>1</sup> -, (wherein A<sup>1</sup> is methylene, sulfonyl, or the like; R<sup>6</sup> is alkylene, a divalent group derived from an arylalkane, or the like; R<sup>7</sup> is methylene, carbonyl, or the like; and R<sup>8</sup> is alkyl, arylalkyl, or the like). The drugs are excellent in peroral absorbability and in vivo fate and exhibit VLA-4 antagonism.

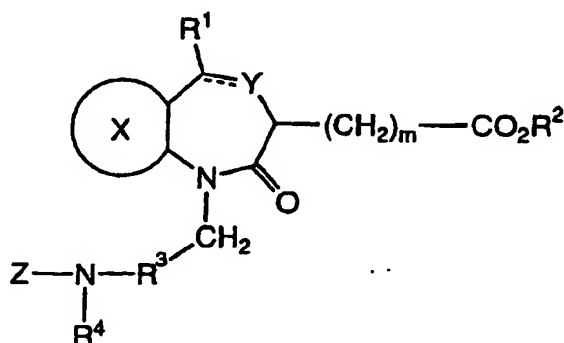
[続案有]

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル基、アリール基等、R<sup>2</sup>は水素原子またはカルボキシル保護基、R<sup>3</sup>はアルキレン基、2価のアリール基等、R<sup>4</sup>は水素原子、アルキル基等、Xはアリール環またはヘテロ環、mは1～3の整数、Yは窒素原子、酸素原子等、Zは式



(式中、A<sup>1</sup>はメチレン基、スルホニル基等、R<sup>6</sup>はアルキレン基、2価のアリールアルキル基等、R<sup>7</sup>はメチレン基、カルボニル基等、R<sup>5</sup>はアルキル基、アリールアルキル基等を表す。) で表されるアゼピン誘導体またはその塩、およびそれらを有効成分として含有する医薬を開示する。本発明の医薬は、経口吸収性および生体内での動態に優れたVLA-4アンタゴニスト作用を有する。

## 明 細 書

## アゼピン誘導体

## 技術分野

本発明は、新規なアゼピン誘導体またはその塩並びにそれらを有効成分として含有する医薬およびVLA-4アンタゴニストに関する。

## 背景技術

細胞の接着現象は、細胞の活性化、移動、増殖、分化などの細胞間相互作用によってもたらされる複雑な生命現象に不可欠である。そして、このような細胞-細胞または細胞-細胞外マトリックスの相互作用には、インテグリン、免疫グロブリン、セレクトイン、カドヘリンなどに分類される細胞接着分子が関与している。インテグリンは、 $\alpha\beta$ -ヘテロダイマー構造を有し、3種の主要グループ  $\beta 1$ 、 $\beta 2$  および  $\beta 3$  のサブファミリーに分類される。

$\beta 1$  インテグリンは、VLAタンパク質とも呼ばれ、その一つであるインテグリンVLA-4 ( $\alpha 4 \beta 1$ ) は、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球に発現し、VCAM-1とフィブロネクチンがリガンドである。すなわち、VLA-4は、VCAM-1およびフィブロネクチンを介して細胞-細胞相互作用および細胞-細胞外マトリックス相互作用において重要な役割を果たす  $\beta 1$  インテグリンである。

白血球が炎症組織で機能するためには、血液中を循環している白血球が血管内皮細胞をくぐり抜けて炎症部位へと浸潤しなければならない。

VLA-4とVCAM-1の結合は、白血球と血管内皮との強い接着に最も重要な機構の一つである。Tリンパ球、Bリンパ球、単球および好酸球などの炎症性細胞はVLA-4を発現し、これらの細胞の炎症病巣への浸潤にVLA-4/VCAM-1機構は強く関与している。そして、接着分子は、細胞間相互作用を介する細胞の活性化にも重要な役割を果たし、VCAM-1/VLA-4機構が好酸球を活性化させ脱顆粒を引き起こすこと、また、VLA-4を介するシグナルは、リンパ球の抗原特異的な増殖活性化にも関与することが明らかにされている。

炎症などにおけるVCAM-1/VLA-4機構の役割を解明するために、モノクローナル抗体によるこれら分子間の結合の阻害が試みられてきた。例えば、抗VLA-4モノクローナル抗体は、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)およびVCAM-1遺伝子導入COS細胞へのVLA-4発現性 Ramos 細胞の接着を阻害する。

そして、いくつかの動物モデルで、抗体により治療または予防両方で効果が示された。例えば、ラットアジュバント関節炎モデル(Barbadillo et al., *Arthr. Rheuma.*, 1993, 36, 95)、接触性過敏症、遅延型過敏症モデル(Ferguson and Kupper, *J. Immunol.*, 1993, 150, 1172; Chisholm et al., *Eur. J. Immunol.*, 1993, 23, 682)で有意な効果が示された。また、実験的自己免疫脳脊髄炎(Yednock, *Nature*, 1992, 356, 63)、喘息モデル(Abraham et al., *J. Clin. Invest.*, 1993, 93, 776)、炎症性腸疾患(IBD)モデル(Podolsky et al., *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 372)でも抗体の作用が評価された。

さらに、VLA-4による細胞接着が、リウマチ性関節炎、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、遅発性タイプのアレルギー、多発性硬化症、動脈硬化、臓器移植および種々の悪性腫瘍において役割を果たすことが示された。

したがって、適当なアンタゴニストによるVLA-4遮断は、炎症疾患をはじめとする上記の種々疾患の治療に関して有効である。

一方、VCAM-1の細胞外ドメインは、6つの免疫グロブリン様構造からなり、ドメイン4、5および6のアミノ酸配列は、それぞれドメイン1、2および3のアミノ酸配列と相同性が高く、VLA-4との結合領域はドメイン1および4であることが知られている(Osborn et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 176, 99)。VCAM-1のドメイン1および2のX線結晶構造解析から、VLA-4との結合部分が第1ドメインのCDループ部分(Q38IDSPL)と推定されている(Jones et al., *Nature*, 1995, 373, 539)。また、VCAM-1の変異解析の報告から、VLA-4の認識部位は、第1ドメイン及び第4ドメインのQIDSPL配列であり、特に第40番目のアスパラギン酸が重要であることが知られている(Staunton et al.,

J. Cell. Biol., 1994, 125, 215; Osborn et al., J. Cell. Biol., 1994, 125, 601)。

VLA-4 アンタゴニストとしては、フィブロネクチンの VLA-4 認識部位である CS-1 ペプチドの LDV 配列をもとにした環状ペプチドやペプチド様化合物 (W096/22966, W098/42656) が報告されている。

また、RGD 配列をもとにした GPIIb/IIIa 受容体アンタゴニストを転用し、必須官能基などを置き換え VLA-4 アンタゴニストを創製している報告もある (W098/04247)。その中には、ベンゾジアゼピンを有する GPIIb/IIIa 受容体アンタゴニストのグアニジノ官能基を置き換えた化合物がある。

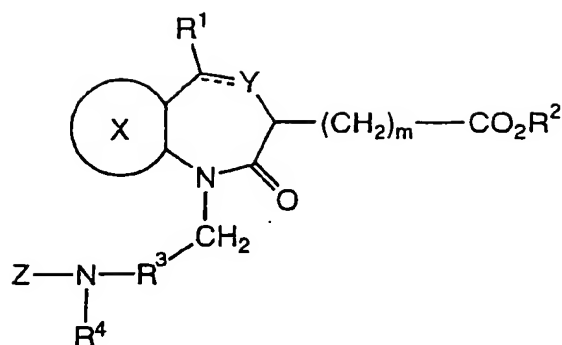
しかしながら、これらの化合物いずれにおいても、経口投与におけるバイオアベイラビリティーの欠如、生体内での容易な分解性などの問題点が残されている。それ故に治療および予防での使用に好ましいプロファイルを有する VLA-4 アンタゴニストが必要となる。

本発明は、このような VLA-4 を介する疾患の治療および予防を鑑みて成されたものであり、本発明の目的は、経口吸収性および生体内での動態に優れた VLA-4 アンタゴニスト作用を有する新規化合物またはその塩を提供すること、さらにこれらを有効成分とする医薬を提供することにある。

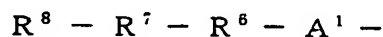
#### 発明の開示

本発明者らはこれらの目的を達成するために、VCAM-1 の X 線結晶構造をもとに、その CD ループ部分から活性発現に重要な側鎖の相対的位置関係を把握後、それをファーマコファーとして翻訳し、化合物データベース検索を行った。その結果をもとに鋭意研究を行い、アゼピン誘導体が優れた VLA-4 アンタゴニスト作用を有することを見出して本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式 (I)



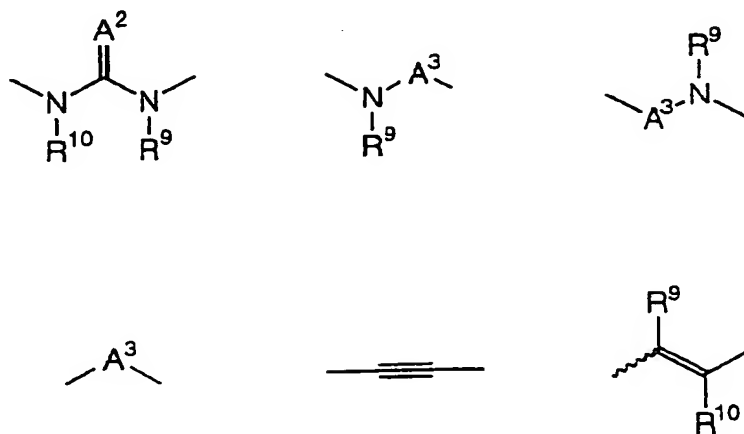
(式中、 $R^1$  は水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 2～6 のアルケニル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 7～11 のアリアルアルキル基、炭素数 6～10 のアリアル基またはヘテロ環基を表し、 $R^2$  は水素原子またはカルボキシル保護基を表し、 $R^3$  は炭素数 1～6 のアルキレン基、炭素数 2～6 のアルケニレン基、炭素数 3～7 のシクロアルキレン基、2 価の炭素数 6～10 のアリアル基または 2 価のヘテロ環基を表し、 $R^4$  は水素原子または炭素数 1～6 のアルキル基を表し、また、 $R^4$  は  $R^3$  と結合し環を形成していてもよく、環はさらに酸素原子、窒素原子、硫黄原子を構成成分として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。X はアリアル環またはヘテロ環を表し、m は 1～3 の整数を表し、Y は窒素原子、酸素原子、硫黄原子、 $-N(R^5)-$  (式中、 $R^5$  は独立して  $R^1$  と同じ意味を表し、また、 $R^5$  は  $R^1$  と結合し環を形成していてもよい。) または  $-S(O)_n-$  (式中、n は 1～2 の整数を表す。) を表し、Y が窒素原子の時には式中の破線は二重結合を表す。Z は式



(式中、 $A^1$  は、メチレン基、スルホニル基、カルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 $R^6$  は炭素数 1～6 のアルキレン基、炭素数 2～6 のアルケニレン基、炭素数 3～7 のシクロアルキレン基、2 価の炭素数 7～11 のアリアルアルキル基、2 価の炭素数 8～12 のアリアルアルケニル基、2 価の炭素数 6～10 のアリアル基または 2 価のヘテロ環基を表し、 $R^7$  は炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 2～6 のアルケニル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 7～11 のアリアル

アルキル基、炭素数 8 ～ 12 のアリールアルケニル基、炭素数 6 ～ 10 のアリール基またはヘテロ環基を表し、また、 $R^8$  は  $R^5$  と結合し環を形成していてもよい。

$R^7$  は式



(式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  はそれぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ～ 6 のアルキル基または水酸基を表し、 $R^9$  は  $R^6$  または  $R^8$  と結合し環を形成していてもよい。 $A^2$  は酸素原子または硫黄原子を表し、 $A^3$  はメチレン基、カルボニル基、チオカルボニル基、酸素原子または  $-S(O)_p$  (式中、 $p$  は 0 ～ 2 の整数を表す。) を表す。) のいずれかを表す。) を表す。) で表されるアゼピン誘導体またはその塩に関する。また、本発明は式 (I) で表されるアゼピン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬および VLA-4 アンタゴニストに関する。

#### 発明の詳細な説明

前記式 (I) における置換基について説明する。

「炭素数 1 ～ 6 のアルキル基」の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*tert*-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基などの直鎖または分枝鎖状のアルキル基があげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「炭素数 2 ～ 6 のアルケニル基」の具体例としては、ビニル基、プロペニル基、イソプロペニル基などの直鎖または分枝鎖状のアルケニル基があげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基」の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「炭素数 7 ～ 11 のアリアルアルキル基」の具体例としては、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「炭素数 8 ～ 12 のアリアルアルケニル基」の具体例としては、スチリル基、シンナミル基などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「炭素数 6 ～ 10 のアリアル基」の具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。「アリアル環」についても同様のものがあげられる。

「ヘテロ環基」とは、環中に窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選択される 1 ないし 3 個の複素原子を含む 5 ～ 7 員の単環性複素環を表し、具体例としては、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、ジオキサニル基などがあげられる。または前記単環性複素環とベンゼン環もしくは前記単環性複素環が縮合した 2 または 3 環性縮合複素環を表し、具体例としては、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、クロマニル基、ピペロニル基、ピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、イソキサゾロ [4, 5-c] ピリジニル基などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。「ヘテロ環」についても同様のものがあげられる。

「炭素数 1 ～ 6 のアルキレン基」の具体例としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基などの直鎖または分枝鎖状のアルキレン基があげられる。



またこれらは置換されていてもよい。

「炭素数 2～6 のアルケニレン基」の具体例としては、ビニレン基、プロペニレン基などの直鎖または分枝鎖状のアルケニレン基があげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「炭素数 3～7 のシクロアルキレン基」の具体例としては、1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基、1, 3-シクロヘキシレン基などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「置換されていてもよい」場合の置換基の具体例としては、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基、ヘテロ環基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、炭素数 1～5 の脂肪族アシル基、炭素数 7～11 の芳香族アシル基、炭素数 1～4 の脂肪族スルホニル基、炭素数 2～7 のアルコキシカルボニル基、炭素数 2～5 のアルキルアミド基、炭素数 1～4 のアルキルチオ基、炭素数 1～4 の脂肪族スルフィニル基、炭素数 1～4 の脂肪族スルホニル基、炭素数 6～10 の芳香族スルホニル基、炭素数 1～4 の脂肪族スルファモイル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基、カルボキシ基などがあげられる。

「ハロゲン原子」の具体例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などがあげられる。

「炭素数 1～6 のアルコキシ基」の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*tert*-アミルオキシ基、3-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基などの直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基があげられる。

「炭素数 1～5 の脂肪族アシル基」の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの直鎖または分枝鎖状の脂肪族アシル基があげられる。

「炭素数 7～11 の芳香族アシル基」の具体例としてはベンゾイル基、トルオイ

ル基などがあげられる。

「炭素数2～7のアルコキシカルボニル基」の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などの直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニル基があげられる。

「炭素数2～5のアルキルアミド基」の具体例としては、メチルアミド基、エチルアミド基、*n*-プロピルアミド基、イソプロピルアミド基、*n*-ブチルアミド基、イソブチルアミド基、*tert*-ブチルアミド基、*sec*-ブチルアミド基、*n*-ペンチルアミド基、*tert*-アミルアミド基などの直鎖または分枝鎖状のアルキルアミド基があげられる。

「炭素数1～4のアルキルチオ基」の具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基などの直鎖または分枝鎖状のアルキルチオ基があげられる。

「炭素数1～4の脂肪族スルフィニル基」の具体例としてはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、1-ブチルスルフィニル基、2-ブチルスルフィニル基などの直鎖または分枝鎖状の脂肪族スルフィニル基があげられる。

「炭素数1～4の脂肪族スルホニル基」の具体例としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、1-ブチルスルホニル基、2-ブチルスルホニル基などの直鎖または分枝鎖状の脂肪族スルホニル基があげられる。

「炭素数6～10の芳香族スルホニル基」の具体例としてはフェニルスルホニル基、トリルスルホニル基などがあげられる。

「炭素数1～4の脂肪族スルファモイル基」の具体例としては、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、*n*-プロピルスルファモイル基、イソプロピルスルファモイル基、*n*-ブチルスルファモイル基、イソブチルスルファモイル基、

tert-ブチルスルファモイル基、sec-ブチルスルファモイル基などの直鎖または分枝鎖状の脂肪族スルファモイル基があげられる。

「置換アミノ基」の置換基の具体例としては、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～5の脂肪族アシル基、芳香族アシル基、炭素数1～4の脂肪族スルホニル基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数2～5のアルキルアミド基、炭素数1～4の脂肪族スルホニル基、芳香族スルホニル基、炭素数1～4の脂肪族スルファモイル基などがあげられる。

「R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が結合し環を形成」する場合の環の具体例としては、アゼチジン環、ピロリン環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロピリジン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「R<sup>5</sup>とR<sup>1</sup>が結合し環を形成」する場合の環の具体例としては、ピロール環、イミダゾール環、トリアゾール環などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「R<sup>8</sup>とR<sup>6</sup>が結合し環を形成」する場合の環の具体例としては、フルオレン環などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「R<sup>9</sup>とR<sup>6</sup>が結合し環を形成」する場合の環の具体例としては、ピコリジン環、ピペリジン環などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「R<sup>9</sup>とR<sup>8</sup>が結合し環を形成」する場合の環の具体例としては、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環などがあげられる。またこれらは置換されていてもよい。

「カルボキシ保護基」とは、比較的容易に開裂して対応する遊離のカルボキシ基を生じるカルボン酸エステルのアルコール部残基を表し、その具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、tert-ブチル基などの炭素数1～6のアルキル基、アリル基などの炭素数2～6の低級アルケニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基などのアリールアルキル基またはフェニル基などの加水分解、接触還元あるいは遷移金属触媒による開裂などの温和な条件で処理することによ

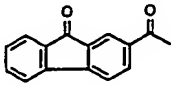
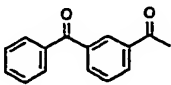
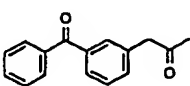
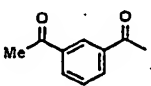
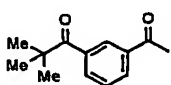
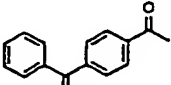
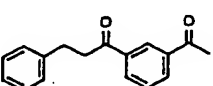
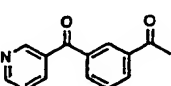
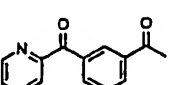
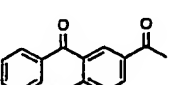
り脱離する基があげられる。

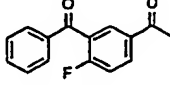
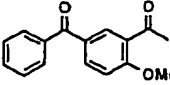
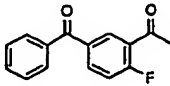
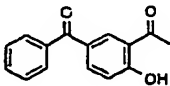
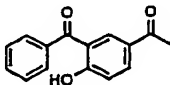
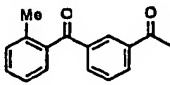
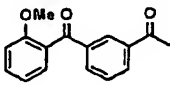
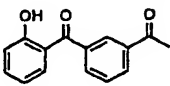
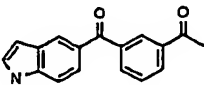
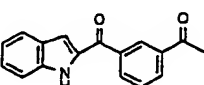
本発明における好ましいZの例を表1に示す。なお、表において、Meはメチル基を表す。

表1

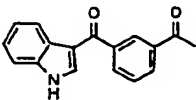
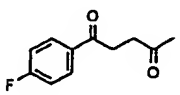
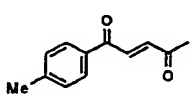
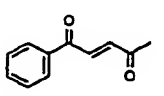
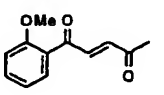
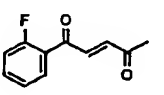
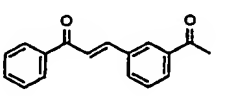
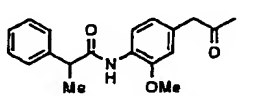
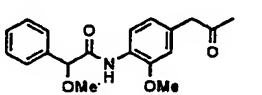
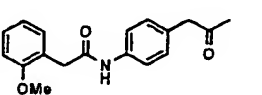
	Z		Z
a1		k1	
b1		l1	
c1		m1	
d1		n1	
e1		o1	
f1		p1	
g1		q1	
h1		r1	
i1		s1	
j1		t1	

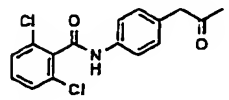
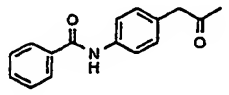
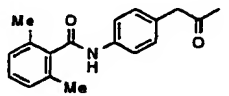
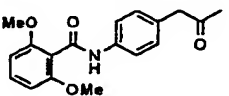
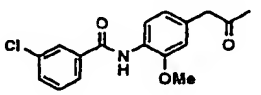
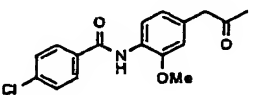
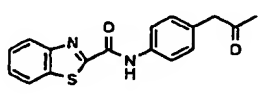
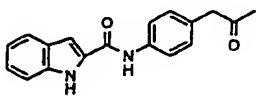
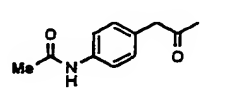
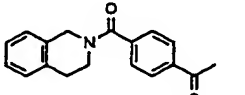
続き

	Z
u1	
v1	
w1	
x1	
y1	
z1	
a2	
b2	
c2	
d2	

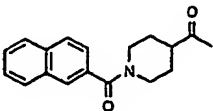
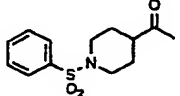
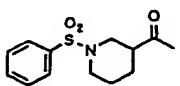
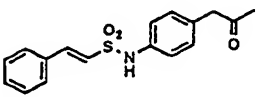
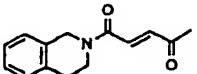
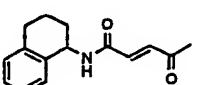
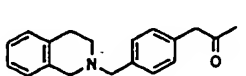
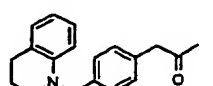
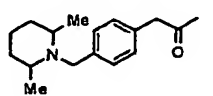
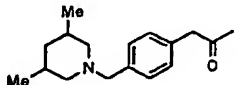
	Z
e2	
f2	
g2	
h2	
i2	
j2	
k2	
l2	
m2	
n2	

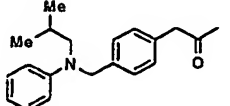
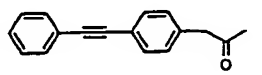
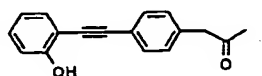
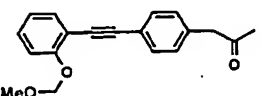
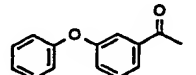
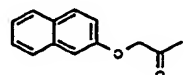
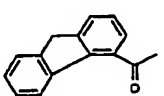
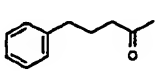
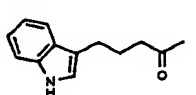
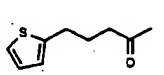
続き

	Z
o2	
p2	
q2	
r2	
s2	
t2	
u2	
v2	
w2	
x2	

	Z
y2	
z2	
a3	
b3	
c3	
d3	
e3	
f3	
g3	
h3	

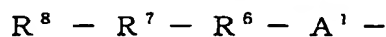
続き

	Z
i3	
j3	
k3	
l3	
m3	
n3	
o3	
p3	
q3	
r3	

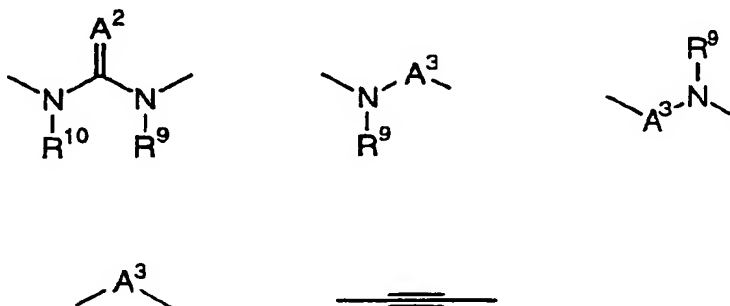
	Z
s3	
t3	
u3	
v3	
w3	
x3	
y3	
z3	
a4	
b4	

また、式（I）で表される本発明化合物の好ましい範囲は以下のとおりである。

式（I）において、 $R^1$ は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～10のアリール基またはヘテロ環基を表し、 $R^2$ は水素原子を表し、 $R^3$ は炭素数1～6のアルキレン基、炭素数2～6のアルケニレン基、炭素数3～7のシクロアルキレン基、2価の炭素数6～10のアリール基または2価のヘテロ環基を表し、 $R^4$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表し、また、 $R^4$ は $R^3$ と結合し環を形成していてもよく、環はさらに酸素原子を構成成分として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。 $X$ はアリール環またはヘテロ環を表し、 $m$ は1または2を表し、 $Y$ は窒素原子、酸素原子、硫黄原子、 $-N(R^5)-$ （式中、 $R^5$ は独立して $R^1$ と同じ意味を表し、また、 $R^5$ は $R^1$ と結合し環を形成していてもよい。）を表し、 $Y$ が窒素原子の時には式中の破線は二重結合を表す。 $Z$ は式



（式中、 $A^1$ は、スルホニル基またはカルボニル基を表し、 $R^6$ は炭素数1～6のアルキレン基、炭素数2～6のアルケニレン基、2価の炭素数7～11のアリールアルキル基、2価の炭素数8～12のアリールアルケニル基、2価の炭素数6～10のアリール基または2価のヘテロ環基を表し、 $R^8$ は炭素数1～6のアルキル基、炭素数7～11のアリールアルキル基、炭素数8～12のアリールアルケニル基、炭素数6～10のアリール基またはヘテロ環基を表し、また、 $R^8$ は $R^6$ と結合し環を形成していてもよい。 $R^7$ は式





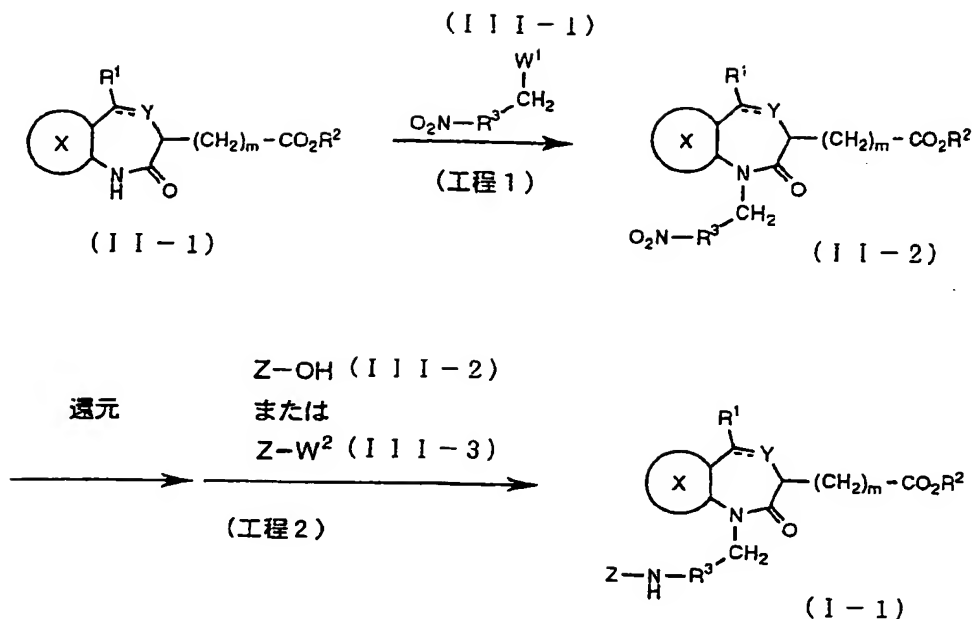
(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基または水酸基を表し、 $R^9$ は $R^6$ または $R^8$ と結合し環を形成していてもよい。 $A^2$ は酸素原子を表し、 $A^3$ はメチレン基、カルボニル基、酸素原子または $-SO_2-$ を表す。)のいずれかを表す。)を表す。また、 $R^1$ 、 $X$ 、 $R^6$ または $R^8$ を表す基または環は置換されていてもよい。)で表されるアゼピン誘導体またはその塩が好ましい。

式(I)で表される本発明化合物において、不斉炭素が存在する場合には、そのラセミ体、ジアステレオ異性体および個々の光学活性体のいずれも本発明に含まれるものであり、また幾何異性体が存在する場合には(E)体、(Z)体およびその混合物のいずれも本発明に含まれるものである。

式(I)で表される本発明化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば特に制限されず、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩およびアミノ酸との塩などがあげられる。無機塩基との塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩およびアンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の例としては、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩などがあげられる。無機酸との塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩などがあげられる。有機酸との塩の例としては、ギ酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などがあげられる。また、アミノ酸との塩の例としては、グリシン塩、アラニン塩、アルギニン塩、グルタミン塩、アスパラギン酸塩などがあげられる。

式(I)で表される本発明化合物は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

[製造法1]  $R^4$ が水素である式(I)化合物の製造法



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ および $m$ は前記と同じ意味を表し、 $W^1$ および $W^2$ は脱離基を表す。)

$W^1$ および $W^2$ の脱離基としては、ハロゲン原子、メチルスルホニル基、トシル基などがあげられる。

式(II-1)化合物は公知の方法により製造でき、また式(III-1)、(III-2)および(III-3)化合物は市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

式(I-1)化合物は、以下の工程1および2の反応により製造することができる。

(工程1)本工程では、式(II-1)化合物と式(III-1)化合物を反応することにより式(II-2)化合物を製造することができる。この反応は通常、無機または有機塩基の存在下で行われ、式(II-1)化合物1当量に対して式(III-1)化合物を1～5当量用いて行われる。好ましい無機塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムなどがあげられ、好ましい有機塩基としてはトリエチルアミン、ピリ

ジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカ-7-エン、カリウム *tert*-ブトキシドなどがあげられる。用いる無機または有機塩基の量は、式(III-1)化合物の量によって変動し、通常、式(II-1)化合物1当量に対し1~7当量である。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しないものであれば特に限定されないが、酢酸エチル、アセトン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが好ましく、またこれらの混合溶媒中で行うこともできる。反応温度は特に限定されず、通常、0~100℃で行われ、反応時間は通常、30分~24時間である。

(工程2)本工程では、式(II-2)化合物のニトロ基を水素添加などの通常の条件で還元した後、式(III-2)化合物または式(III-3)化合物と反応することにより式(I-1)化合物を製造できる。式(II-2)化合物1当量に対して式(III-2)化合物または式(III-3)化合物を1~5当量用いて行われる。

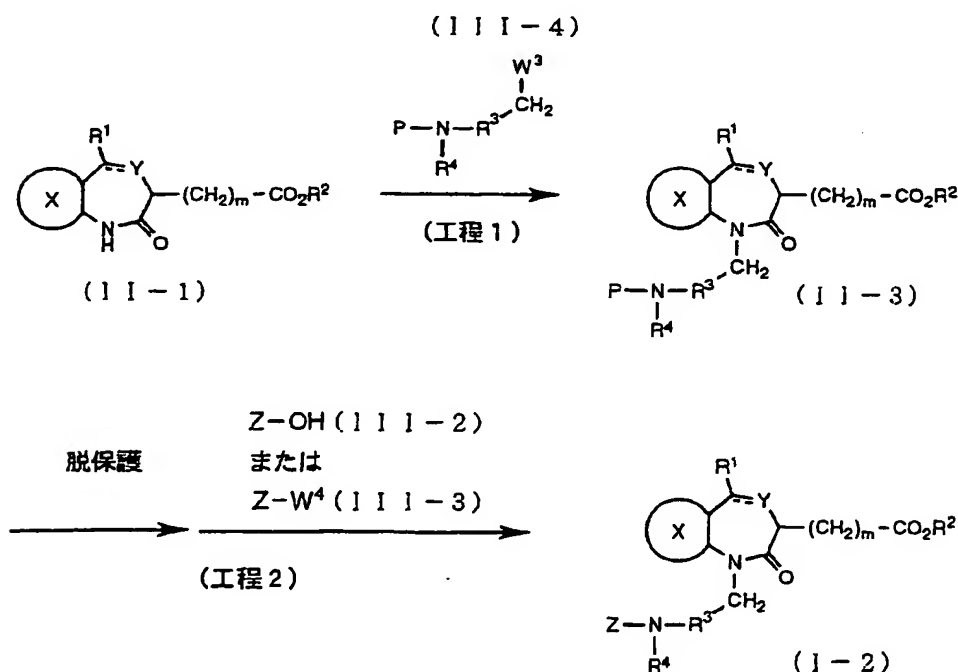
式(III-2)化合物を用いる場合は、通常、縮合剤の存在下で行われ、好ましい縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N, N'-カルボニルジイミダゾール、塩化2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウム、ベンゾトリアゾリル-N-ヒドロキシトリスジメチルアミノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジドなどがあげられる。用いる縮合剤の量は、式(III-2)化合物の量によって変動し、通常、式(II-2)化合物1当量に対し1~7当量である。また、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシスクシンイミドなどの活性化剤を用いることもできる。用いる活性化剤の量は、通常、式(II-2)化合物1当量に対し1~7当量である。

また、式(III-3)化合物を用いる場合は、通常、無機または有機塩基の存在下で行われ、好ましい無機塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウムなどがあげられ、好ましい有機塩基としてはトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホ

リン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカー7-エン、カリウム *tert*-ブトキシドなどがあげられる。用いる無機または有機塩基の量は、式(III-3)化合物の量によって変動し、通常式(II-2)化合物1当量に対し1~7当量である。

反応溶媒としては、反応を著しく阻害しないものであれば特に限定されないが、酢酸エチル、アセトン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが好ましく、またこれらの混合溶媒中で行うこともできる。反応温度は特に限定されず、通常0~100℃で行われ、反応時間は通常30分~72時間である。

[製造法2]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、X、Y、Zおよびmは前記と同じ意味を表し、 $W^3$ および $W^4$ は脱離基を表し、Pはアミノ保護基を表す。)

$W^3$ および $W^4$ の脱離基としては、ハロゲン原子、メチルスルホニル基、トシル基などがあげられる。Pのアミノ保護基としては、アセチル基、*tert*-ブトキシ

カルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などがあげられる。

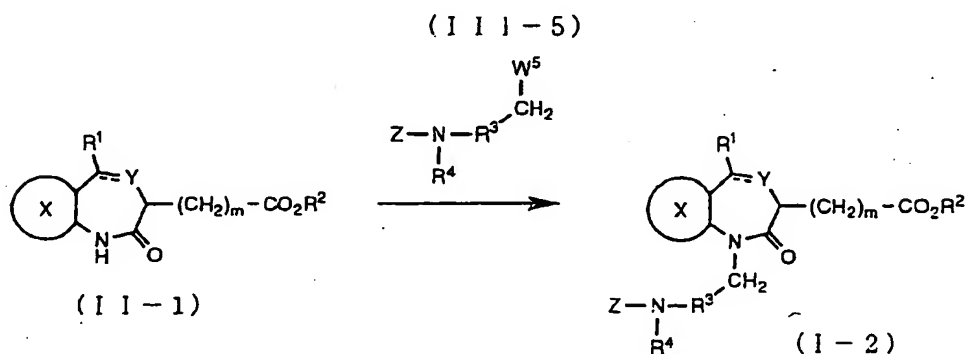
式 (III-4) 化合物は市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

式 (I-2) 化合物は、以下の工程 1 および 2 の反応により製造することができる。

(工程 1) 本工程では、式 (II-1) 化合物と式 (III-4) 化合物を製造法 1 の工程 1 と同様の反応によって、式 (II-3) 化合物を製造することができる。

(工程 2) 本工程では、式 (II-3) 化合物のアミノ保護基を通常の方法で除去した後、式 (III-2) 化合物または式 (III-3) 化合物を製造法 1 の工程 2 と同様の反応によって、式 (I-2) 化合物を製造することができる。

[製造法 3]



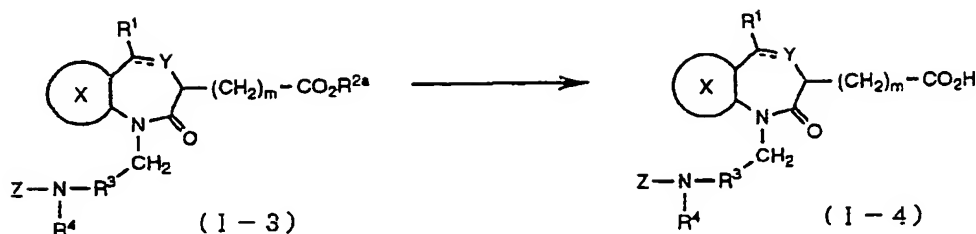
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$  および  $m$  は前記と同じ意味を表し、 $W^5$  は脱離基を表す。)

$W^5$  の脱離基としては、ハロゲン原子、メチルスルホニル基、トシル基などがあげられる。

式 (III-5) 化合物は市販の試薬としてまたはそれから通常の化学反応により容易に誘導することにより入手できる。

式 (I-2) 化合物は、式 (II-1) 化合物と式 (III-5) 化合物を製造法 1 の工程 1 と同様の反応によって、製造することができる。

[製造法 4]  $R^2$  が水素原子である式 (I) 化合物の製造法



(式中、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、X、Y、Z および  $m$  は前記と同じ意味を表し、 $R^{2a}$  はカルボキシ保護基を表す。)

式 (I-4) 化合物は、式 (I-3) 化合物を文献記載の方法 (例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991) で処理することにより製造することができる。

前述した製法で製造される本発明化合物は、遊離化合物、その塩、その水和物もしくはエタノール和物などの各種溶媒和物または結晶多形の物質として単離精製される。本発明化合物の薬理学的に許容される塩は通常の造塩反応により製造することができる。単離精製は抽出分別、結晶化、各種分画クロマトグラフィーなどの化学操作を適用して行われる。また、光学異性体は適当な原料化合物を選択することにより、またはラセミ化合物のラセミ分割法により立体化学的に純粋な異性体と導くことができる。

本発明のアゼピン誘導体は、優れた VLA-4 アンタゴニスト作用を有し、白血球の接着および浸潤により惹起される疾患または VLA-4 依存性接着過程がある役割を果たす疾患の治療または予防用医薬として有用であり、例えば、リウマチ性関節炎、腎炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、中枢神経系の炎症性疾患、喘息、アレルギー (遅発性タイプのアレルギーなど)、多発性硬化症、心臓血管性疾患、動脈硬化症、糖尿病、種々の悪性腫瘍、移植臓器の損傷予防、腫瘍増殖または転移阻止などがあげられる。

本発明化合物は、全身的または局所的に、経口、静脈内注射、皮下注射、直腸内

投与などの方法で投与されるが、中でも経口投与が望ましい。また剤型は投与経路に応じて適宜選択することができ、例えば、錠剤、トローチ剤、舌下錠、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、液剤、乳剤、シロップ剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、注射剤、座剤などがあげられる。またこれらの製剤は賦形剤、防腐剤、浸潤剤、乳化剤、安定化剤、溶解補助剤などを配合し製造することができる。

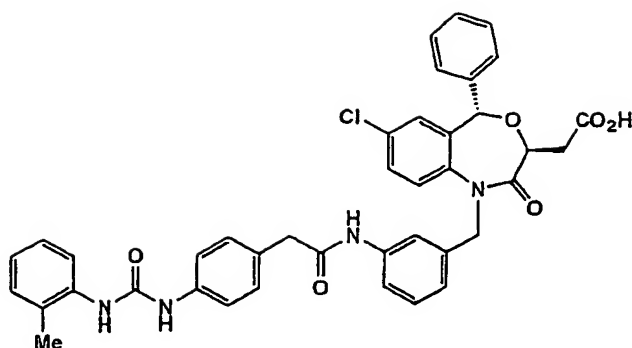
本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、症状などの条件によって適宜決定すればよく、例えば、成人の患者に対して経口投与する場合、有効成分である本発明化合物を通常1回量として、約0.1～100mg/kg、好ましくは1～30mg/kgの範囲であればよく、1日1～3回投与するのが好ましい。

以下に実施例を挙げて本発明の特徴をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

なお、プロトン核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ ) は、テトラメチルシランを内部標準とし、JNM-EX270型スペクトロメーター (270MHz、日本電子製) で測定し、 $\delta$  値はppmで示した。高速原子衝撃質量スペクトル (FABMS) は、JMS-HX110A型スペクトロメーター (日本電子製) で測定した。旋光度はSEPA-300型スペクトロメーター (堀場製) で測定した。

また、以下の構造式および表において、Meはメチル基、Etはエチル基を表す。

【実施例1】 トランス-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1-[3-[[4-(3-オトリルウレイド) フェニル] アセチルアミノ] ベンジル]-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸の製造



(1) トランス-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-(3-ニトロベンジル)-2-オキソ-5-フェニル-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル

トランス-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (180 mg、0.50 mmol) のアセトン溶液 (4 ml) に、3-ニトロベンジルブロミド (162 mg、0.75 mmol)、炭酸カリウム (138 mg、1.00 mmol) およびヨウ化ナトリウム (15 mg、0.10 mmol) を加えて、5時間加熱還流する。反応後、溶媒を減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテルを加えて水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1) で精製し、無色固体 (245 mg、99%) を得た。

FABMS (m/z) : 495 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.19-8.15 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.64-7.19 (8H, m), 6.59 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.58 (1H, s), 5.37 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.15 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.54 (1H, dd, J=8.6, 5.3 Hz), 4.15 (2H, q, J=6.9 Hz), 3.15 (1H, dd, J=16.8, 8.6 Hz), 2.79 (1H, dd, J=16.8, 5.3 Hz), 1.25 (3H, t, J=6.9 Hz).

(2) トランス-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1-[3-[[4-(3-オートリルウレイド)フェニル]アセチルアミノ]ベンジル]-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル



(1) で得た化合物 (960 mg, 1.94 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (150 mg) を加えて、30分間水素添加する。反応後、触媒を濾去し、溶媒を減圧濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:ジニチルエーテル=1:1) で精製し、無色固体 (786 mg, 87%) を得た。このうち50 mg をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、[4-(3-オートリルウレイド) フェニル] 酢酸 (31 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (25 mg, 0.17 mmol) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (32 mg, 0.17 mmol) を加えて室温で42時間攪拌する。反応後、酢酸エチルで抽出し、1N塩酸および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮する。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製し、無色固体 (64 mg, 81%) を得た。

FABMS(m/z): 731 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.10(1H, s), 7.65-6.87(21H, m), 6.54(1H, d, J=2.3Hz), 5.55(1H, s), 5.06(1H, d, J=15.5Hz), 4.96(1H, d, J=15.5Hz), 4.50(1H, dd, J=8.9, 5.3Hz), 4.16-4.02(2H, m), 3.48(2H, s), 3.11(1H, dd, J=16.5, 8.9Hz), 2.76(1H, dd, J=16.5, 5.3Hz), 2.13(3H, s), 1.20(3H, t, J=6.9Hz).

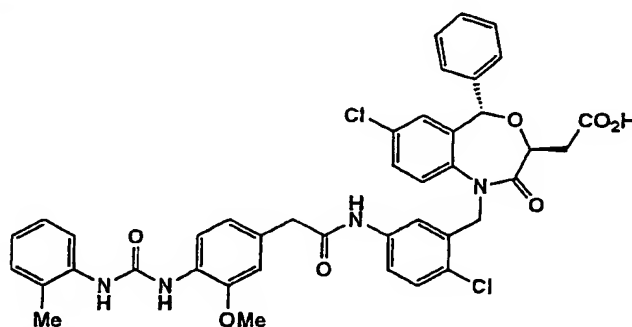
(3) トランス-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1-[3-[[4-(3-オートリルウレイド) フェニル] アセチルアミノ] ベンジル]-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

(2) で得た化合物 (54 mg, 0.90 mmol) をメタノール (2 ml) とテトラヒドロフラン (1 ml) の混合溶媒に溶解し、2N水酸化ナトリウム (1 ml) を加えて室温で1.5時間攪拌する。反応後、2N塩酸で酸性にして溶媒を減圧濃縮し、残留物に水を加えて濾取し、無色固体 (41 mg, 71%) を得た。

FABMS(m/z): 703 (MH<sup>+</sup>).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 10.21 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.83–6.90 (19H, m), 6.29 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 5.58 (1H, s), 5.42 (1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 4.91 (1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, dd,  $J=7.9, 5.6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, s), 2.83 (1H, dd,  $J=16.2, 7.9\text{Hz}$ ), 2.57 (1H, dd,  $J=16.2, 5.6\text{Hz}$ ), 2.24 (3H, s).

〔実施例2〕 (±) -トランス-7-クロロ-1-[2-クロロ-5-[[3-メトキシ-4-(3-オトリルウレイド)フェニル]アセチルアミノ]ベンジル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸



実施例1と同様にして、表題化合物を無色粉末として得た。

FABMS ( $m/z$ ) : 767 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.03 (1H, s), 7.87–7.81 (2H, m), 7.47–7.10 (12H, m), 7.02 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, s), 6.72–6.62 (3H, m), 5.80 (1H, s), 5.56 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 4.65 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 4.56 (1H, dd,  $J=10.6, 3.3\text{Hz}$ ), 3.58 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.26 (1H, dd,  $J=17.5, 10.6$ ), 2.77 (1H, dd,  $J=17.5, 3.3\text{Hz}$ ), 2.22 (3H, s).

〔実施例3〕 (+) -トランス-7-クロロ-1-[2-クロロ-5-[[3-メトキシ-4-(3-オトリルウレイド)フェニル]アセチルアミノ]ベンジル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

実施例1と同様にして、表題化合物を微黄色粉末として得た。

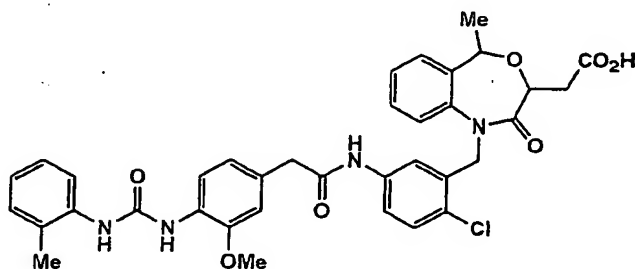
$[\alpha]_D: +59.6^\circ$  (c=0.34、メタノール).

〔実施例4〕 (一) トランス-7-クロロ-1-[2-クロロ-5-[[3-メトキシ-4-(3-オートリルウレイド)フェニル]アセチルアミノ]ベンジル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

実施例1と同様にして、表題化合物を黄色粉末として得た。

$[\alpha]_D: -56.6^\circ$  (c=0.50、メタノール).

〔実施例5〕 1-[2-クロロ-5-[[3-メトキシ-4-(3-オートリルウレイド)フェニル]アセチルアミノ]ベンジル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-5-メチル-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

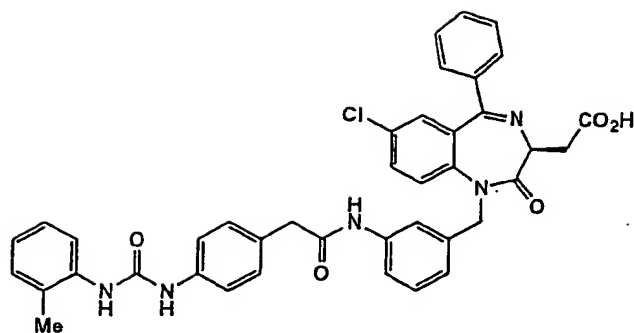


実施例1と同様にして、表題化合物を微黄色粉末（2種の異性体混合物）として得た。

FABMS (m/z) : 671 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.92-7.79 (3H, m), 7.47-7.11 (9H, m), 6.96-6.65 (5H, m), 5.57 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.86 (1H, q, J=6.3 Hz), 4.51 (1H, d, J=16.8), 4.37 (1H, dd, J=10.6, 3.3 Hz), 3.59 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.21 (1H, dd, J=17.2, 10.6 Hz), 2.63 (1H, dd, J=17.2, 3.3 Hz), 2.22 (3H, s), 1.64 (3H, d, J=6.3 Hz).

〔実施例6〕 (3S)-7-クロロ-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1-[3-[[4-(3-オートリルウレイド)フェニル]アセチルアミノ]ベンジル]-1H-4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸

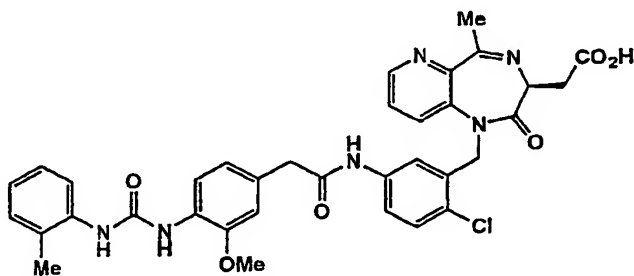


実施例 1 と同様にして、表題化合物を固体として得た。

FABMS ( $m/z$ ) : 700 ( $MH^+$ ).

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 10.08 (1H, s), 9.98 (1H, s), 8.94 (1H, s), 7.73–7.67 (2H, m), 7.57 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3$ Hz), 7.49–7.41 (4H, m), 7.34–7.29 (2H, m), 7.25–7.20 (3H, m), 7.13–7.06 (5H, m), 6.97 (1H, t,  $J=7.6$ Hz), 6.90 (1H, t,  $J=7.6$ Hz), 6.60 (1H, d,  $J=7.6$ Hz), 5.39 (1H, d,  $J=15.5$ Hz), 4.85 (1H, d,  $J=15.5$ Hz), 4.11 (1H, dd,  $J=7.9, 5.6$ Hz), 3.41 (2H, s), 3.11 (1H, dd,  $J=15.8, 7.9$ Hz), 2.73 (1H, dd,  $J=15.8, 5.6$ Hz), 2.21 (3H, s).

〔実施例 7〕 (3S) - 1 - [2-クロロ-5-[[3-メトキシ-4-(3-オ-トリルウレイド)フェニル]アセチルアミノ]ベンジル] - 2, 3-ジヒドロ-5-メチル-2-オキソ-1H-ピリド [3, 2-e] [1, 4] ジアゼピン-3-酢酸



実施例 1 と同様にして、表題化合物を黄色粉末として得た。

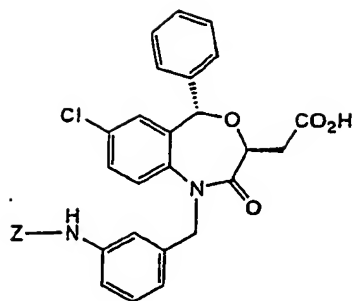
FABMS ( $m/z$ ) : 669 ( $MH^+$ ).

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  : 8.66 (1H, d,  $J=4.3$ Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.2$ Hz), 7.99 (1H, d,

J=8.2Hz), 7.75(1H, dd, J=8.6, 4.3Hz), 7.64(1H, s), 7.58(1H, d, J=7.9Hz), 7.2S-6.99  
(8H, m), 6.95(1H, s), 6.84(1H, d, J=8.6Hz), 5.48(1H, d, J=16.5Hz), 5.16(1H, d,  
J=16.5Hz), 4.64-4.58(1H, m), 3.91(3H, s), 3.59(2H, s), 3.36(1H, dd, J=17.5,  
7.3Hz), 3.18(1H, dd, J=17.5, 6.6Hz), 2.29(3H, s).

実施例 1 と同様にして、実施例 8 ~ 154 に示す化合物を製造した。得られた化  
合物の物性値を以下の表 2 ~ 表 10 に示す。なお、Z の欄は前記表 1 に対応する。

表 2



実施例	Z	FABMS ( <i>m/z</i> )
8 (+)-体	a1	703 (MH <sup>+</sup> )
9 (-)-体	a1	703 (MH <sup>+</sup> )
10	b1	719 (MH <sup>+</sup> )
11	c1	707 (MH <sup>+</sup> )
12	d1	733 (MH <sup>+</sup> )
13	e1	795 (MH <sup>+</sup> )
14	f1	719 (MH <sup>+</sup> )
15	h1	703 (MH <sup>+</sup> )
16	i1	655 (MH <sup>+</sup> )
17	j1	669 (MH <sup>+</sup> )
18	k1	689 (MH <sup>+</sup> )
19	l1	717 (MH <sup>+</sup> )
20	p1	705 (MH <sup>+</sup> )
21	r1	717 (MH <sup>+</sup> )
22	s1	681 (MH <sup>+</sup> )
23	t1	681 (MH <sup>+</sup> )
24	u1	643 (MH <sup>+</sup> )
25	v1	645 (MH <sup>+</sup> )
26	w1	659 (MH <sup>+</sup> )

続き

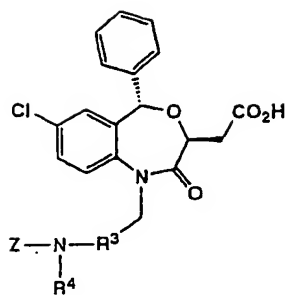
実施例	Z	FABMS ( $m/z$ )
27	x1	583 (MH <sup>+</sup> )
28	y1	625 (MH <sup>+</sup> )
29	z1	645 (MH <sup>+</sup> )
30	a2	673 (MH <sup>+</sup> )
31	b2	646 (MH <sup>+</sup> )
32	c2	646 (MH <sup>+</sup> )
33	d2	675 (MH <sup>+</sup> )
34	e2	663 (MH <sup>+</sup> )
35	f2	675 (MH <sup>+</sup> )
36	g2	663 (MH <sup>+</sup> )
37	h2	661 (MH <sup>+</sup> )
38	i2	661 (MH <sup>+</sup> )
39	j2	658 (MH <sup>+</sup> )
40	k2	675 (MH <sup>+</sup> )
41	l2	661 (MH <sup>+</sup> )
42	m2	684 (MH <sup>+</sup> )
43	n2	684 (MH <sup>+</sup> )
44	o2	684 (MH <sup>+</sup> )
45	p2	615 (MH <sup>+</sup> )
46	q2	609 (MH <sup>+</sup> )
47	r2	595 (MH <sup>+</sup> )
48	s2	625 (MH <sup>+</sup> )
49	t2	613 (MH <sup>+</sup> )
50	u2	671 (MH <sup>+</sup> )

続き

実施例	Z	FABMS ( $m/z$ )
51	x2	718 ( $MH^+$ )
52	y2	742 ( $MH^+$ )
53	z2	674 ( $MH^+$ )
54	a3	702 ( $MH^+$ )
55	b3	734 ( $MH^+$ )
56	e3	731 ( $MH^+$ )
57	g3	612 ( $MH^+$ )
58	h3	700 ( $MH^+$ )
59	i3	702 ( $MH^+$ )
60	j3	688 ( $MH^+$ )
61	k3	688 ( $MH^+$ )
62	l3	736 ( $MH^+$ )
63	m3	650 ( $MH^+$ )
64	n3	664 ( $MH^+$ )
65	t3	656 ( $MH^+$ )
66	u3	672 ( $MH^+$ )
67	v3	716 ( $MH^+$ )
68	w3	633 ( $MH^+$ )



表 3



実施例	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^3 \text{---} \\   \\ \text{R}^4 \end{array}$	Z	FABMS ( <i>m/z</i> )
69		a1	721 (MH <sup>+</sup> )
70		f1	737 (MH <sup>+</sup> )
71		a1	737 (MH <sup>+</sup> )
72		f1	753 (MH <sup>+</sup> )
73		m1	759 (MH <sup>+</sup> )
74		n1	759 (MH <sup>+</sup> )

続き

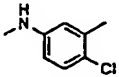
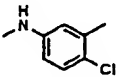
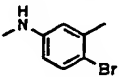
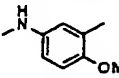
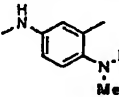
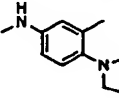
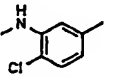
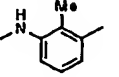
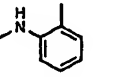
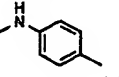
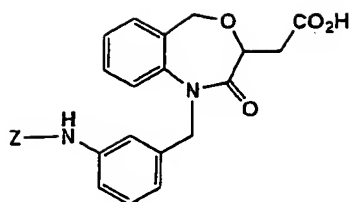
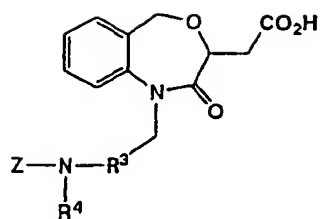
75		p1	723 (MH <sup>+</sup> )
76		r1	723 (MH <sup>+</sup> )
77		a1	781 (MH <sup>+</sup> )
78		a1	733 (MH <sup>+</sup> )
79		f1	762 (MH <sup>+</sup> )
80		f1	788 (MH <sup>+</sup> )
81		a1	737 (MH <sup>+</sup> )
82		a1	717 (MH <sup>+</sup> )
83		a1	703 (MH <sup>+</sup> )
84		a1	703 (MH <sup>+</sup> )

表 4



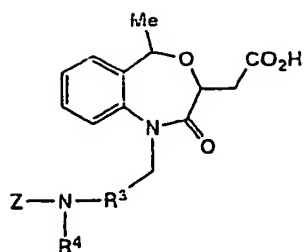
実施例	Z	FABMS ( <i>m/z</i> )
85	a1	593 (MH <sup>+</sup> )
86	h1	593 (MH <sup>+</sup> )
87	k1	579 (MH <sup>+</sup> )
88	l1	607 (MH <sup>+</sup> )
89	u1	533 (MH <sup>+</sup> )
90	v1	561 (MH <sup>+</sup> )
91	x3	511 (MH <sup>+</sup> )
92	y3	519 (MH <sup>+</sup> )
93	z3	473 (MH <sup>+</sup> )
94	a4	512 (MH <sup>+</sup> )
95	b4	479 (MH <sup>+</sup> )

表 5



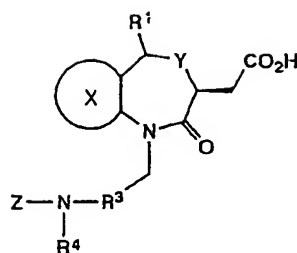
実施例	$\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^3 \text{---} \\   \\ \text{R}^4 \end{array}$	Z	FABMS ( $m/z$ )
96		a1	627 ( $\text{MH}^+$ )
97		a1	623 ( $\text{MH}^+$ )
98		f1	639 ( $\text{MH}^+$ )
99		g1	657 ( $\text{MH}^+$ )
100		a1	593 ( $\text{MH}^+$ )
101		e1	607 ( $\text{MH}^+$ )

表 6



実施例		Z	FABMS ( <i>m/z</i> )
102		a1	607 (MH <sup>+</sup> )
103		g1	637 (MH <sup>+</sup> )
104		f1	657 (MH <sup>+</sup> )
105		m1	663 (MH <sup>+</sup> )
106		n1	663 (MH <sup>+</sup> )
107		o1	627 (MH <sup>+</sup> )
108		q1	627 (MH <sup>+</sup> )
109		f1	666 (MH <sup>+</sup> )
110		f1	692 (MH <sup>+</sup> )
111		f1	694 (MH <sup>+</sup> )
112		a1	641 (MH <sup>+</sup> )
113		f1	657 (MH <sup>+</sup> )

表 7



実施例	R <sub>1</sub>	$\begin{array}{c} \text{---N---R}^3\text{---} \\   \\ \text{R}^4 \end{array}$	X	Y	Z	FABMS ( <i>m/z</i> )
114				O	a1	669 (MH <sup>+</sup> )
115				O	a1	669 (MH <sup>+</sup> )
116				O	d1	699 (MH <sup>+</sup> )
117				O	d1	699 (MH <sup>+</sup> )
118				O	a1	703 (MH <sup>+</sup> )
119				S	a1	719 (MH <sup>+</sup> )
120				S	a1	719 (MH <sup>+</sup> )
121				O	a1	737 (MH <sup>+</sup> )
122				O	a1	670 (MH <sup>+</sup> )
123				O	a1	675 (MH <sup>+</sup> )
124				O	a1	709 (MH <sup>+</sup> )

続き

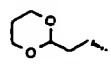
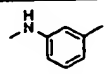


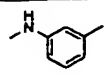
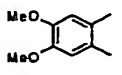

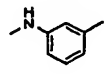
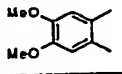

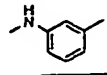
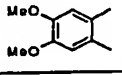

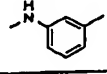
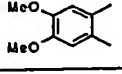

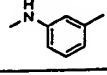
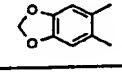
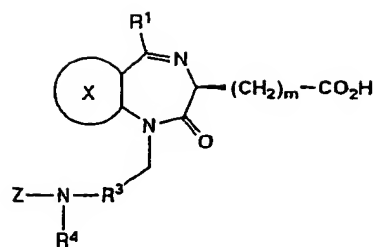
125				O	a1	737 (MH <sup>+</sup> )
126				O	a1	695 (MH <sup>+</sup> )
127				O	a1	695 (MH <sup>+</sup> )
128				O	v1	637 (MH <sup>+</sup> )
129				O	v1	637 (MH <sup>+</sup> )
130				O	a1	651 (MH <sup>+</sup> )

表 8



実施例	R <sub>1</sub>	$\begin{array}{c} \text{---N---R}^3\text{---} \\   \\ \text{R}^4 \end{array}$	X	Z	m	FABMS (m/z)
131				v1	1	642 (MH <sup>+</sup> )
132				w1	1	656 (MH <sup>+</sup> )
133				v1	1	642 (MH <sup>+</sup> )
134				a1	1	701 (MH <sup>+</sup> )
135				a1	1	696 (MH <sup>+</sup> )
136				a1	1	667 (MH <sup>+</sup> )
137				a1	1	701 (MH <sup>+</sup> )
138				a1	1	667 (MH <sup>+</sup> )
139				a1	1	655 (MH <sup>+</sup> )
140				a1	1	689 (MH <sup>+</sup> )



続き


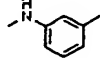


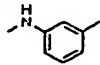


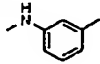


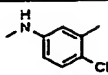

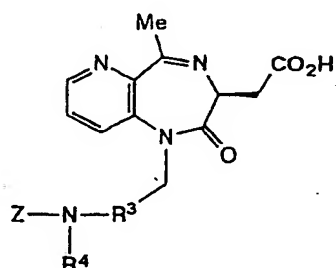
141				a1	1	698 (MH <sup>+</sup> )
142				a1	2	714 (MH <sup>+</sup> )
143				a1	1	668 (MH <sup>+</sup> )
144				a1	1	702 (MH <sup>+</sup> )

表 9



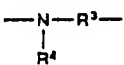
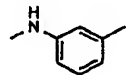
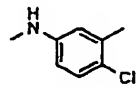
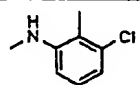
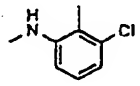
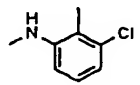
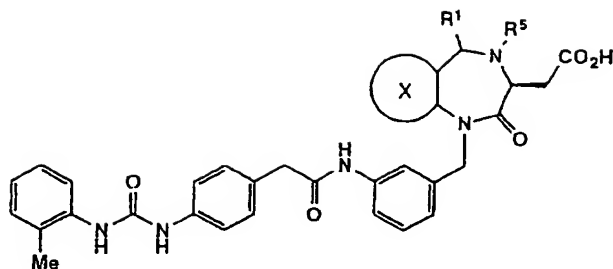
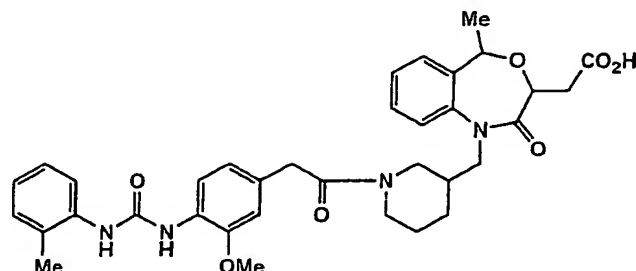
実施例		Z	FABMS ( <i>m/z</i> )
145		a1	605 (MH <sup>+</sup> )
146		f1	655 (MH <sup>+</sup> )
147		a1	639 (MH <sup>+</sup> )
148		f1	655 (MH <sup>+</sup> )
149		h1	639 (MH <sup>+</sup> )

表 10



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>5</sup>	X	FABMS ( <i>m/z</i> )
150		Me		716 (MH <sup>+</sup> )
151		H		759 (MH <sup>+</sup> )
152		H		670 (MH <sup>+</sup> )
153	Me	H		607 (MH <sup>+</sup> )
154				628 (MH <sup>+</sup> )

〔実施例 155〕 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-[1-[3-メトキシ-4-(3-オトリルウレイド)フェニル]アセチル-3-ピペリジニル]メチル-5-メチル-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸の製造



(1) 1-(1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピペリジニル)メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-5-メチル-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル

1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-5-メチル-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (634 mg, 2.40 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (6 ml) に、氷冷下、60%水素化ナトリウム

(116 mg, 2.88 mmol) を加えて 15 分撹拌した後、N-tert-ブトキシカルボニル-3-ブロモメチルピペリジン (1.00 g, 3.60 mmol) を加えて、室温で 7.5 時間撹拌する。反応後、水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: ジエチルエーテル = 2 : 1) で精製し、無色アモルファス (819 mg, 74%) を 2 種の異性体混合物として得た。

FABMS (m/z) : 461 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : (異性体 A) 7.47-7.29 (4H, m), 4.89 (1H, q, J=6.3 Hz), 4.36-3.37 (4H, m), 4.21 (1H, dd, J=8.6, 5.0 Hz), 4.07 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.01 (1H, dd, J=16.8, 8.6 Hz), 2.89-2.39 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J=16.8, 5.0 Hz), 1.98-1.56 (2H, m), 1.63 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.39 (9H, s), 1.33-1.08 (3H, m), 1.20 (3H, t, J=7.3 Hz);

(異性体 B) 7.47–7.27 (4H, m), 4.98–4.84 (1H, m), 4.21 (1H, dd,  $J=8.6, 5.0\text{Hz}$ ), 4.07 (1H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.00–3.40 (4H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=16.8, 8.6\text{Hz}$ ), 2.89–2.40 (2H, m), 2.59 (1H, dd,  $J=16.8, 5.0\text{Hz}$ ), 1.94–1.02 (5H, m), 1.63 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 1.21 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

(2) 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-[1-[3-メトキシ-4-(3-オートリルウレイド)フェニル]アセチル-3-ピペリジニル]メチル-5-メチル-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル

(1) で得た化合物 (51 mg, 0.11 mmol) の酢酸エチル (0.5 ml) 溶液に、4 N 塩酸-酢酸エチル溶液 (1.5 ml) を加え、室温で 50 分搅拌した。反応後、溶媒を減圧濃縮して得られる黄色油状物を N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶解し、[3-メトキシ-4-(3-オートリルウレイド)フェニル]酢酸 (42 mg, 0.13 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (18 mg, 0.13 mmol) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (25 mg, 0.13 mmol)、N-メチルモルホリン (37  $\mu\text{l}$ , 0.33 mmol) を加えて室温で 15 時間搅拌する。反応後、10%クエン酸を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮する。残留物を分取薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:3) で精製し、無色油状物 (62 mg, 85%) を 2 種の異性体混合物として得た。

FABMS(m/z): 657 ( $\text{MH}^+$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : (異性体 A: 2 種の回転異性体混合物) 8.06–8.01 (1H, m), 7.63–6.94 (10H, m), 6.75–6.61 (2H, m), 4.94–4.74 (1H, m), 4.39–4.01 (5H, m), 3.80–3.37 (7H, m), 3.14–2.22 (7H, m), 1.96–1.16 (11H, m);

(異性体 B: 2 種の回転異性体混合物) 8.06–8.00 (1H, m), 7.61–7.06 (9H, m), 6.89–6.63 (3H, m), 5.04–4.13 (3H, m), 4.08 (2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.95–3.47 (5H, m), 3.60 (3H, s), 3.10–2.43 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.05–1.03 (8H, m), 1.20 (3H, t,

$J = 7.3 \text{ Hz}$ ).

(3) 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-[1-[3-メトキシ-4-(3-オ  
ートリルウレイド)フェニル]アセチル-3-ピペリジニル]メチル-5-メチル  
-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

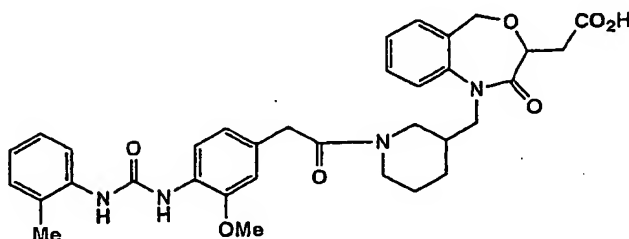
(2) で得た化合物 (47 mg、0.08 mmol) を先の実施例 1 (3) と同様に処理して無色粉末 (42 mg、93%) を 2 種の異性体混合物として得た。

FABMS ( $m/z$ ) : 629 ( $MH^+$ ).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : (異性体 A : 2 種の回転異性体混合物) 8.01-7.93 (1H, m), 7.52-7.06 (10H, m), 6.70-6.57 (2H, m), 4.85-4.62 (1H, m), 4.47-2.56 (14H, m), 2.21 (3H, s), 1.67-1.21 (8H, m);

(異性体 B : 2 種の回轉異性体混合物) 8.02-7.89 (1H, m), 7.52-6.95 (10H, m), 6.67-6.61 (2H, m), 4.95-4.73 (1H, m), 4.41-4.36 (1H, m), 4.20-4.11 (1H, m), 4.00-3.26 (8H, m), 3.17-2.19 (7H, m), 2.12-0.95 (8H, m).

〔実施例 156〕 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1-[1-[3-メトキシ-4-(3-オトリルウレイド)フェニル]アセチル-3-ピペリジニル]メチル-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸

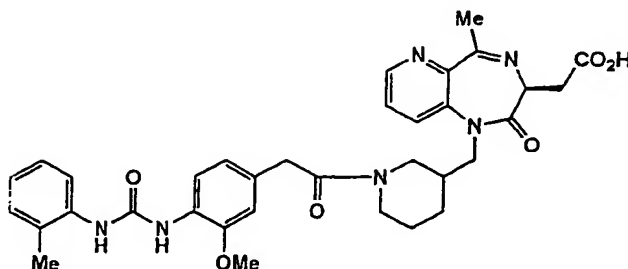


実施例 1.55 と同様にして、表題化合物を黄色粉末（2 種の異性体混合物）として得た。

FABMS (m/z) : 615 (MH<sup>+</sup>).

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta : 8.04-7.92(1\text{H, m}), 7.53-6.96(10\text{H, m}), 6.77-6.65(2\text{H, m}), 4.86-3.27(12\text{H, m}), 3.22-2.25(7\text{H, m}), 2.16-0.97(5\text{H, m}).$$

〔実施例 157〕 (3S) - 2, 3-ジヒドロ-1- [1- [3-メトキシ-4-(3-オトリルウレイド) フェニル] アセチル-3-ピペリジニル] メチル-5-メチル-2-オキソ-1H-ピリド [3, 2-e] [1, 4] ジアゼピン-3-酢酸



実施例 155 と同様にして、表題化合物を黄色粉末（2 種の異性体混合物）として得た。

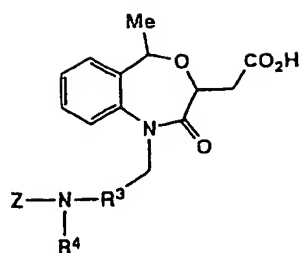
FABMS (m/z) : 627 (MH<sup>+</sup>).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : (異性体 A : 2 種の回転異性体混合物) 8.77-8.63 (1H, m), 8.16-7.57 (4H, m), 7.20-6.64 (5H, m), 4.60-4.18 (2H, m), 3.96-2.29 (18H, m), 1.90-1.05 (5H, m);

(異性体 B : 2 種の回転異性体混合物) 8.79 (1H, d, J=4.0Hz), 8.24 (1H, d, J=8.3Hz), 7.98 (1H, d, J=8.2Hz), 7.94-7.86 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=7.3Hz), 7.20-7.13 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=7.3Hz), 6.81 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=7.9Hz), 4.60-4.40 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.83-3.50 (5H, m), 3.40-3.00 (6H, m), 2.62 (1H, dd, J=12.9, 7.9Hz), 2.29 (3H, s), 1.87-1.03 (5H, m).

実施例 155 と同様にして、実施例 158 ~ 193 に示す化合物を製造した。得られた化合物の物性値を以下の表 11 および表 12 に示す。なお、Z の欄は前記表 1 に対応する。

表 1 1



実施例		Z	FABMS ( <i>m/z</i> )
158		f1	615 (MH <sup>+</sup> )
159 異性体 A		g1	629 (MH <sup>+</sup> )
160 異性体 B		g1	629 (MH <sup>+</sup> )
161 異性体 A		g1	629 (MH <sup>+</sup> )
162 異性体 B		g1	629 (MH <sup>+</sup> )
163		u2	567 (MH <sup>+</sup> )
164		v2	628 (MH <sup>+</sup> )
165		w2	644 (MH <sup>+</sup> )
166		f3	634 (MH <sup>+</sup> )

続き
















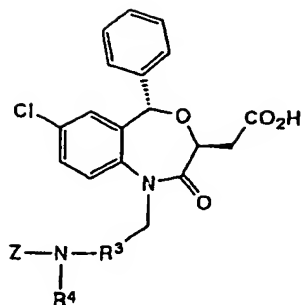
167		d3	634 (MH <sup>+</sup> )
168		f3	609 (MH <sup>+</sup> )
169		o3	596 (MH <sup>+</sup> )
170		p3	596 (MH <sup>+</sup> )
171		g3	576 (MH <sup>+</sup> )
172		r3	576 (MH <sup>+</sup> )
173		s3	612 (MH <sup>+</sup> )
174		t3	551 (MH <sup>+</sup> )
175		a1	597 (MH <sup>+</sup> )
176		g1	627 (MH <sup>+</sup> )
177		a1	611 (MH <sup>+</sup> )
178		g1	641 (MH <sup>+</sup> )
179		g1	669 (MH <sup>+</sup> )
180		g1	695 (MH <sup>+</sup> )
181		g1	631 (MH <sup>+</sup> )






表 1 2



実施例		Z	FABMS ( <i>m/z</i> )
182		a1	641 (MH <sup>+</sup> )
183		a1	656 (MH <sup>+</sup> )
184		a1	670 (MH <sup>+</sup> )
185 異性体 A		f1	714 (MH <sup>+</sup> )
186 異性体 B		f1	714 (MH <sup>+</sup> )
187 異性体 A		f1	714 (MH <sup>+</sup> )
188 異性体 B		f1	714 (MH <sup>+</sup> )
189 異性体 A		f1	726 (MH <sup>+</sup> )
190 異性体 B		f1	726 (MH <sup>+</sup> )

続き

191		f1	698 (MH <sup>+</sup> )
192 異性体 A		g1	726 (MH <sup>+</sup> )
193 異性体 B		g1	726 (MH <sup>+</sup> )

〔試験例 1〕 VLA-4/VCAM-1 接着阻害試験

ヒト VCAM-1 遺伝子をトランスフェクトしたチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO 細胞) と、VLA-4 を発現するヒト前骨髄球様細胞株 HL-60 細胞間の接着に対する本発明化合物の阻害活性を下記の方法を用いて評価した。

上記の VCAM-1 発現 CHO 細胞を 96 穴培養プレートに 1 穴あたり  $7 \times 10^3$  個添加し、コン플レントな状態になるまで 10% ウシ胎児血清 (FCS) 含 Ham's F-12 培地で 3 日間培養し、HL-60 細胞を 0.4% ウシ血清アルブミン (BSA) 含ハンクス液に再浮遊し、 $5 \mu\text{M}$  の 2',7'-bis-(carboxy ethyl)-5',6'-carboxy-fluorescein-Penta acetoxy Methyl ester (BCECF-AM) を添加してラベルする。FCS 不含 RPMI1640 培地で  $4 \times 10^6$  個/ml に再浮遊した BCECF ラベル HL-60 細胞懸濁液  $180 \mu\text{l}$  に、種々の濃度の試験物質溶液を  $20 \mu\text{l}$  ずつ添加して  $37^\circ\text{C}$  で 15 分間前処置する。そして、前処置した HL-60 細胞を、VCAM-1 発現 CHO 細胞を培養した 96 穴プレートに、1 穴あたり  $2 \times 10^5$  個重層して、 $37^\circ\text{C}$  で 5 分間接着させる。その後プレートを 0.4% BSA ハンクス液で満たし、プレートシーラーでカバーしてプレートを逆さにして、更に 15 分間培養する。洗浄後、1% NP-40 含 PBS を添加して細胞を破壊し、得られた上清の蛍光強度を cyto Fluor 2300 蛍光測定システム (ミリボア製) で測定する。

またブランクとして、1% NP-40 含 PBS の蛍光強度、更にスタンダードとして、

蛍光標識 HL-60 浮遊液を  $2 \times 10^5$ 、 $10^5$ 、 $2 \times 10^4$ 、 $10^4$  個/ml となるように 1%NP-40 含 PBS に添加、細胞破壊を行い、得られた上清の蛍光強度を測定する。

試験結果は、スタンダードの測定から作成される検量線により、コントロールおよび試験物質添加による VCAM-1 発現 CHO 細胞に接着した細胞数を測定し、次式により細胞接着抑制率 (%) を算出する。

$$\text{細胞接着抑制率 (\%)} = 100 \times \left[ 1 - \frac{\text{試験物質添加群の接着細胞数}}{\text{コントロール群の接着細胞数}} \right]$$

本試験により得られた本発明化合物の 50%阻害濃度を表 13 に示す。

表 13

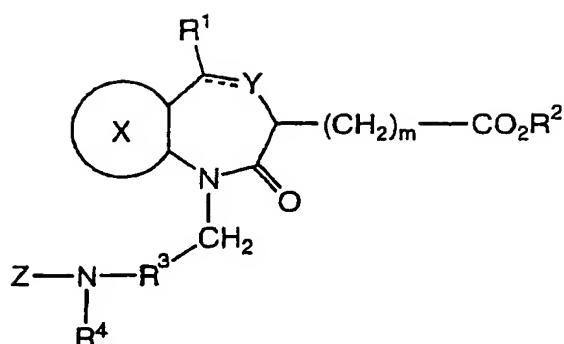
実施例	50%阻害濃度 ( $\mu\text{M}$ )
1	7.6
2	0.57
3	0.072
4	0.72
5	0.67
6	2.3
7	0.40
155	0.58
156	0.71
157	0.35

#### 産業上の利用の可能性

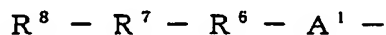
本発明のアゼピン誘導体は、優れた VLA-4 アンタゴニスト作用を有し、細胞接着を介する疾患、特に白血球の接着および浸潤により惹起される疾患または VLA-4 依存性接着過程がある役割を果たす疾患などの VLA-4 を介する疾患の治療または予防用医薬として有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (I)



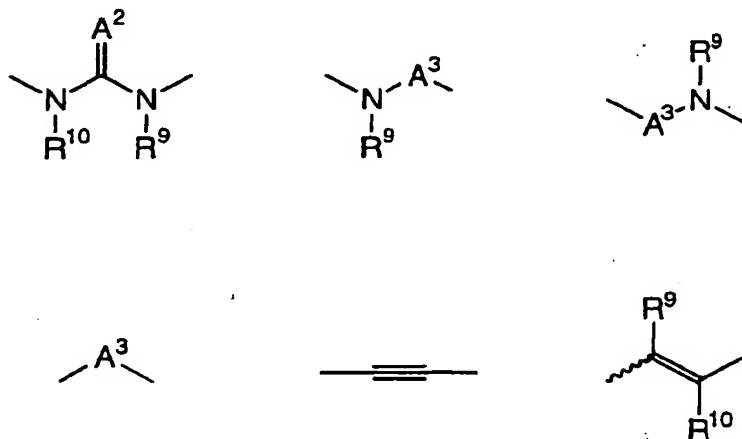
(式中、 $R^1$  は水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 2～6 のアルケニル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 7～11 のアリーラルキル基、炭素数 6～10 のアリール基またはヘテロ環基を表し、 $R^2$  は水素原子またはカルボキシ保護基を表し、 $R^3$  は炭素数 1～6 のアルキレン基、炭素数 2～6 のアルケニレン基、炭素数 3～7 のシクロアルキレン基、2価の炭素数 6～10 のアリール基または2価のヘテロ環基を表し、 $R^4$  は水素原子または炭素数 1～6 のアルキル基を表し、また、 $R^4$  は $R^3$  と結合し環を形成していてもよく、環はさらに酸素原子、窒素原子、硫黄原子を構成成分として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。 $X$  はアリール環またはヘテロ環を表し、 $m$  は 1～3 の整数を表し、 $Y$  は窒素原子、酸素原子、硫黄原子、 $-N(R^5)-$  (式中、 $R^5$  は独立して $R^4$  と同じ意味を表し、また、 $R^5$  は $R^1$  と結合し環を形成していてもよい。) または $-S(O)_n-$  (式中、 $n$  は 1～2 の整数を表す。) を表し、 $Y$  が窒素原子の時には式中の破線は二重結合を表す。 $Z$  は式



(式中、 $A^1$  は、メチレン基、スルホニル基、カルボニル基またはチオカルボニル基を表し、 $R^6$  は炭素数 1～6 のアルキレン基、炭素数 2～6 のアルケニレン基、炭素数 3～7 のシクロアルキレン基、2価の炭素数 7～11 のアリーラルキル基、2価の炭素数 8～12 のアリーラルケニル基、2価の炭素数 6～10 のアリール

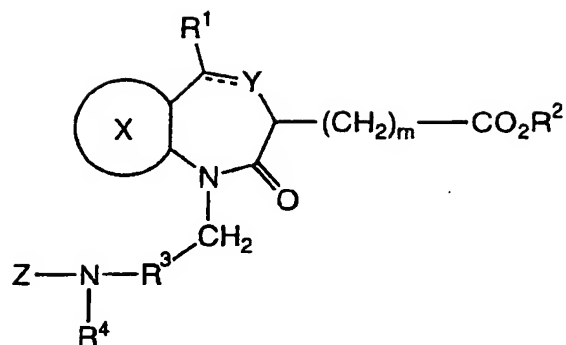
基または2価のヘテロ環基を表し、 $R^3$ は炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数7～11のアリールアルキル基、炭素数8～12のアリールアルケニル基、炭素数6～10のアリール基またはヘテロ環基を表し、また、 $R^8$ は $R^6$ と結合し環を形成していてもよい。

$R^7$ は式



(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基または水酸基を表し、 $R^9$ は $R^6$ または $R^8$ と結合し環を形成していてもよい。 $A^2$ は酸素原子または硫黄原子を表し、 $A^3$ はメチレン基、カルボニル基、テオカルボニル基、酸素原子または $-S(O)_p-$ (式中、 $p$ は0～2の整数を表す。)を表す。)で表されるアゼピン誘導体またはその塩。

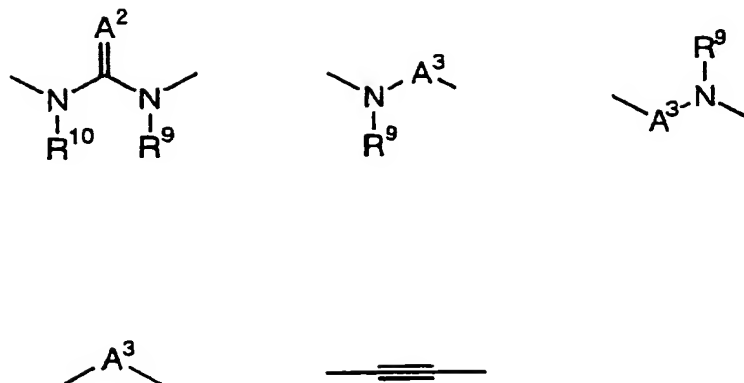
## 2. 式(1)



(式中、R<sup>1</sup> は水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基またはヘテロ環基を表し、R<sup>2</sup> は水素原子を表し、R<sup>3</sup> は炭素数 1～6 のアルキレン基、炭素数 2～6 のアルケニレン基、炭素数 3～7 のシクロアルキレン基、2価の炭素数 6～10 のアリール基または2価のヘテロ環基を表し、R<sup>4</sup> は水素原子または炭素数 1～6 のアルキル基を表し、また、R<sup>4</sup> は R<sup>3</sup> と結合し環を形成していてもよく、環はさらに酸素原子を構成成分として含んでいてもよく、環内に二重結合を含んでいてもよく、置換されていてもよい。X はアリール環またはヘテロ環を表し、m は 1 または 2 を表し、Y は窒素原子、酸素原子、硫黄原子、-N(R<sup>5</sup>)- (式中、R<sup>5</sup> は独立して R<sup>4</sup> と同じ意味を表し、また、R<sup>5</sup> は R<sup>1</sup> と結合し環を形成していてもよい。) を表し、Y が窒素原子の時には式中の破線は二重結合を表す。Z は式



(式中、A<sup>1</sup> は、スルホニル基またはカルボニル基を表し、R<sup>6</sup> は炭素数 1～6 のアルキレン基、炭素数 2～6 のアルケニレン基、2価の炭素数 7～11 のアリールアルキル基、2価の炭素数 8～12 のアリールアルケニル基、2価の炭素数 6～10 のアリール基または2価のヘテロ環基を表し、R<sup>8</sup> は炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 7～11 のアリールアルキル基、炭素数 8～12 のアリールアルケニル基、炭素数 6～10 のアリール基またはヘテロ環基を表し、また、R<sup>8</sup> は R<sup>6</sup> と結合し環を形成していてもよい。R<sup>7</sup> は式



(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、炭素数1～6のアルキル基または水酸基を表し、 $R^9$ は $R^6$ または $R^8$ と結合し環を形成していてもよい。 $A^2$ は酸素原子を表し、 $A^3$ はメチレン基、カルボニル基、酸素原子または $-SO_2-$ を表す。)のいずれかを表す。)を表す。また、 $R^1$ 、 $X$ 、 $R^6$ または $R^8$ を表す基または環は置換されていてもよい。)で表されるアゼピン誘導体またはその塩。

3. 請求の範囲第1項または第2項に記載のアゼピン誘導体またはその塩を有効成分として含有する医薬。

4. 請求の範囲第1項または第2項に記載のアゼピン誘導体またはその塩を有効成分として含有するVLA-4アンタゴニスト。

5. 請求の範囲第1項または第2項に記載のアゼピン誘導体またはその塩を哺乳類に投与することを含む、細胞接着を介する疾患の治療または予防方法。

6. 請求の範囲第1項または第2項に記載のアゼピン誘導体またはその塩を哺乳類に投与することを含む、VLA-4を介する疾患の治療または予防方法。

7. 請求の範囲第1項または第2項に記載のアゼピン誘導体またはその塩を

哺乳類に投与することを含む、リウマチ性関節炎、腎炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、中枢神経系の炎症性疾患、喘息、アレルギー（遅発性タイプのアレルギーなど）、多発性硬化症、心臓血管性疾患、動脈硬化症、糖尿病もしくは悪性腫瘍の治療または予防方法、移植臓器の損傷予防方法、または腫瘍増殖もしくは転移阻止方法。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00521

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D243/24, C07D267/14, C07D413/12, C07D401/12, C07D403/12,  
C07D417/12, C07D491/052, C07D471/04, A61K31/553, A61K31/5513,  
A61P43/00, A61P29/00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D243/24, C07D267/14, C07D413/12, C07D401/12, C07D403/12,  
C07D417/12, C07D491/052, C07D471/04, A61K31/553, A61K31/5513,  
A61P43/00, A61P29/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 842944, A (Hoechst), 20 May, 1998 (20.05.98), the whole document, & JP, 10-147574, A	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 April, 2001 (16.04.01)

Date of mailing of the international search report  
01 May, 2001 (01.05.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00521

Continuation of A.

A61P19/02, A61P13/12, A61P1/04, A61P37/06, A61P25/00, A61P11/06, A61P37/08,  
A61P9/10, A61P3/10, A61P35/00

Continuation of B.

A61P19/02, A61P13/12, A61P1/04, A61P37/06, A61P25/00, A61P11/06, A61P37/08,  
A61P9/10, A61P3/10, A61P35/00

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00521

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-7  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 5 to 7 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl.<sup>7</sup> C07D243/24, C07D267/14, C07D413/12, C07D401/12,  
C07D403/12, C07D417/12, C07D491/052, C07D471/04, A61K  
31/553, A61K31/5513, A61P43/00, A61P29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. cl.<sup>7</sup> C07D243/24, C07D267/14, C07D413/12, C07D401/12,  
C07D403/12, C07D417/12, C07D491/052, C07D471/04, A61K  
31/553, A61K31/5513, A61P43/00, A61P29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 842944, A (HOECHST) 20. 5月. 1998 (2 0. 05. 98) 文献全体 & JP, 10-147574, A	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 04. 01

国際調査報告の発送日

01.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区森が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

印

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## A. の続き

A61P19/02, A61P13/12, A61P1/04, A61P37/06, A61P25/00, A61P11/06, A61P37/08, A61P9/10, A61P9/10, A61P3/10, A61P35/00

## B. の続き

A61P19/02, A61P13/12, A61P1/04, A61P37/06, A61P25/00, A61P11/06, A61P37/08, A61P9/10, A61P9/10, A61P3/10, A61P35/00

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5-7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 5-7 の発明は、治療による人体または動物の体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。